Aus der 2. Medizinischen Klinik der Charité.
Direktor: Prof. Dr. G. v. Bergmann.

Die Rolle der Leber im Mechanismus der Überempfindlichkeitserkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

Vorgelegt von

Max Samter

aus Berlin.

BERLIN, 1. Februar 1933

Druckerei W. May
Köln, Trajanstr. 39 / Telefon 94702

I 74

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Berlin.

Dekan: Professor Dr. Hermann Gocht

Referent: Privatdozent Dr.Bernhard Kugelmann

Korreferent: Professor Dr. Gustav v.Bergmann.

----====oOo====----

Problemstellung und Abgrenzung.

Diese Arbeit wurde aus klinischen Gesichtspunkten begonnen. Die Ueberempfindlichkeitserkrankungen bieten der Behandlung besondere Schwierigkeiten, weil in einem Grossteil der Fälle die Spezifität des Antigens nicht gesichert ist, oder kutane und intrakutane Testproben eine Polyvalenz der Antigene ergeben, die eine spezifische Desensibilisierung unmöglich macht. Wenn wir an die Fähigkeit des Organismus denken, eindringendes Eiweiss schon an den Eingangspforten (Haut-,Nasen-, Luftröhren-, Lungenschleimhaut, Darm, Blase, Uterus) in dauernder "stummer" Tätigkeit zu entgiften und erst nach Durchbrechung der Sperre die klassischen Reaktionen der Idiosynkrasie in Anspruch zu nehmen, liegt es nahe,auf spezifische Desensibilisierung zu verzichten und -neben symptomatischer Therapie - die Schädigung der Eintrittspforte zu behandeln, um mit dem Eintritt des Antigens das Wiederaufflackern der Reaktionen zu verhüten. Diese Schädigung lässt sich besonders gut bei der nutritiven Allergie (F u n c k [1,2]) erfassen, weil Magen-Darmtrakt und Leber der klinischen Untersuchung besonders gut zugänglich sind. Von dem Doppelfilter: Darmschleimhaut/Leber lässt sich jedoch nur die Funktionstüchtigkeit der Leber einigermassen erfassen: hier hatten unsere Untersuchungen einzusetzen: über die Funktion des Darms können wir mit unseren heutigen Methoden kaum exakte Angaben machen. In dem Bestreben, die Untersuchungen bei der Kompliziertheit der allergischen Erkrankungen auf den engsten Umkreis zu beschränken, sind wir auf die zusätzlichen Probleme (endokrine Faktoren,konstitutionelle Momente, Entzündungsbereitschaft der Organe) nur kurz im klinischen Teil dort eingegangen, wo es sich zum Verständnis von Krankheitsverläufen als notwendig erwies. Dagegen haben wir versucht, im Tierexperiment die am Patienten erhobenen Befunde dort zu ergänzen, wo die klinischen Untersuchungen ihre natürliche Grenze fanden. Die Schwierigkeit der Arbeit liegt darin, dass die Rolle der Leber beim Ablauf der allergischen Reaktionen im menschlichen Organismus nicht geklärt ist. Eine vollkommene Klärung durch unsere Untersuchungen war nicht zu erwarten. Die Befunde sind jedoch eindeutig genug, um eine Veröffentlichung aus klinischem Interesse zu rechtfertigen: wir kommen am Ende unserer Arbeit darauf zurück. Erwähnt sei, dass die

Eingangspforte: Intestinaltrakt/Leber nicht die einzige ist, die klinischer Untersuchung zugänglich ist. M o - r a w i t z [3]) hat kürzlich nachgewiesen, dass das Asthma cardiale oftmals von einem eosinophilen Katarrh begleitet ist. Wenn es erlaubt ist, die Befunde in unserem Sinne zu deuten, handelt es sich dabei um eine beginnende Schädigung des Eingangsweges, also etwa Stauungsbronchitis, Stauungslungen, die sich bei Kreislauftherapie repariert, ohne Therapie zu dem klassischen Bild der anaphylaktischen Reaktion der Bronchialschleimhaut und -muskulatur, dem Asthma bronchiale, führt. Auf dieses Asthma durch vermehrte Resorption von Allergenen, das mit dem Asthma nach vermehrter Resorption vom Magendarmtrakt aus, etwa bei alkoholischer Gastritis, vergleichbar ist, hat bereits H a n s e n hingewiesen: er fand Häufung von Asthmaanfällen in einer Fabrik, die durch Reizung des Bronchialbaums durch Säuredämpfe hervorgerufen waren, ohne dass die Säuredämpfe selbst die Allergene darstellten. Mit einer auf diesen Grundsätzen aufgebauten Therapie konnten wir mehrfach auch bei echten Ueberempfindlichkeitsasthmatikern gute Erfolge erzielen.

Uebersicht. Tierexperimente.

Die bisherige Literatur, für unsere spezielle Fragestellung gesichtet, lässt sich in verschiedene Gruppen teilen. Wenn wir die beiden Filter gesondert betrachten, sind zunächst die Arbeiten zu erwähnen, die sich mit der Durchlässigkeit des Magendarmtrakts befassen, ganz gleich, ob diese Durchlässigkeit später zur gastrointestinalen Autointoxikation oder zu allergischen Reaktionen im Organismus führt. Auf die interessante Frage, welche Veränderungen der normalen Resorption zum Zustandekommen der einen oder der anderen Folgeerscheinung notwendig sind, war im Rahmen dieser Arbeit nicht einzugehen, so dass sich eine Trennung der Arbeiten nach dieser Richtung erübrigt. Abzugrenzen war jedoch der Teil der Literatur, der sich mit der Funktion des Darms selbst als Reaktionsorgan allergischer Zustände befasst. Gruppe drei enthält wieder die Arbeiten, welche die Filterfunktion der Leber behandeln, während als vierte, für die Auswertung unserer Untersuchungen besonders wichtige, Gruppe die bisherigen Untersuchungen über primäre oder sekundäre Beteiligung der Leber an allergischen Reaktionen anzusehen sind.

Gruppe 1: Durchtritt von körperfremden Stoffen durch den Darm:

M a g n u s - A l s l e b e n [4] hat als erster zu dem Ende des vorigen Jahrhunderts geschaffenen und umstrittenen Begriff der gastrointestinalen Autointoxikation entscheidende Versuche gemacht: er entnahm einer Dünndarmfistel Darminhalt und spritzte ihn in die Ohrvene von Kaninchen, die rasch zugrunde gingen. Etwa in der gleichen Zeit entdeckte C l o e t t a [5] die Fähigkeit des Darms, die Resorption des per os eingeführten As_2O_3 zu verhindern. Neben B ö r n s t e i n [6], C o m b e s [7] und anderen weist auch v o n N o o r d e n [8] auf die Toxizität normalen Darminhalts bei fehlender Entgiftung durch die Leber hin. Hiki Y o s h i y n k i [9] brachte den experimentellen Beweis: er wies enteral gegebenes Eiweiss mit der Praecipitationsmethode bei Ueberschreiten einer gewissen Fütterungsmenge in der Pfortader nach.

Der gleiche Versuch wurde von uns mit biologischen Methoden unternommen. Meerschweinchen wurden durch subkutane Injektion von Eiereiweiss sensibilisiert. Auf der Höhe der

Sensibilisierung wurden die Tiere getötet. Darm und Uterus nach Schultz [10]- Dale [11] in mit Traubenzucker versetzter Tyrodelösung ausgespannt. Dann wurden gesunden, nicht vorbehandelten Meerschweinchen grosse Mengen von Eiereiweiss nach Eröffnung der Bauchhöhle in den Dünndarm iniciert, danach wurde zwanzig - dreissig Minuten später die Pfortader punktiert. Der Versuch, mit einigen Tropfen dieses Blutes an den isolierten Organen der vorbehandelten Tiere die anaphylaktischen Reaktionen auszulösen, führte aber nicht zu verwertbaren Resultaten. Eine Modifikation dieser Untersuchungsmethode für den Menschen wurde von uns gemeinsam mit Peter F. Meyer geprüft: es wurde darm- und leberkranken Patienten in grösserer Menge Eiereiweiss oder Pferdeserum per os zugeführt, dabei wurde nüchtern und in den ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme mehrmals Blut aus der Cubitalvene entnommen. Aber auch hier gelang die Auslösung der der Reaktionen an den isolierten Organen der entsprechend vorbehandelten Tiere niemals in eindeutiger Weise.

Hajos [12] hat (nach Tierexperimenten) auf die Bedeutung des intakten Darms zur Verhinderung des Nahrungsmitteldurchtritts hingewiesen, der durch Schädigung mit Galle, Alkohol hervorgerufen werden kann. Walzer [13] zeigte, dass in etwa neunzig Prozent der untersuchten Fälle eine nach Prausnitz-Küstner [14] passiv sensibilisierte Hautstelle auch durch orale Darreichung des Antigens zum Aufflammen gebracht werden kann. Von zahlreichen Autoren, die sich meist mit der Anaphylaxie befassen (Funck [15], Friedberg, Storm van Leeuwen [16], Lesné und Richet fils [17], Bartle [18], Rackemann [19], Schorer [20], Farmer Loeb [21] und anderen) wird auf die Vorbedingung der Magen-Darmschädigung für den Durchtritt artfremder Stoffe und auf die Kombination allergischer Erkrankungen mit Erscheinungen am Intestinaltrakt hingewiesen. Kämmerer [22] fand bei Urticaria-Patienten ein gegen die Norm verändertes Verhalten der Darmflora bei der Histaminbildung aus Histidin, und bespricht die Bedeutung der Verstopfung = vermehrter Darmfäulnis = gastrointestinaler Autointoxikation für das Zustandekommen der Migräne. Kauffmann [23] konnte an unserer Klinik, in gemeinsamen Versuchen mit Dietrich, den anaphylaktischen Schock bei sensibilisierten Meerschwein-

chen peroral auslösen, wenn der Darm vorher durch Saponin geschädigt wurde. G y ö r g y, M o r o und W i t e b s k y [24] fanden im Blut künstlich ernährter Säuglinge Kuhmilchantikörper: es musste also Kuhmilch in den Kreislauf unverändert resorbiert worden sein. Mit der oben angeführten Walzer'schen Methode prüfte K e l l e r [25] die enterale (stomachale, duodenale, rektale) Resorption beim Säugling mit positivem Resultat. B e c h e r [26] wies auf die Bedeutung des Darminhalts für die gastrointestinale Autointoxikation hin, T ö n n i s und H o r s t e r [27] untersuchten die Wirkung einer Darminhaltsstauung (Blindsack im Jejunum) am Hund: auf die Ergebnisse der letzten beiden Autoren wird später noch kurz einzugehen sein.

Gruppe 2: Seit der ersten Mitteilung über die Enteritis anaphylaktica (S c h i t t e n h e l m und W e i c h a r d t [28]) ist die Frage der aktiven und passiven Beteiligung des Magendarmtrakts an den allergischen Reaktionen in zahlreichen Veröffentlichungen diskutiert worden. Doch ist gerade in den letzten Jahren die Literatur (Ulcusproblem, Aetiologie und Therapie der Colitis etc.) so angeschwollen, dass eine auch nur einigermassen vollzählige Anführung den Rahmen dieser Uebersicht sprengen würde.

Gruppe 3: Die Zwangsläufigkeit der Darmpassage bei allen Fällen von nutritiver Allergie, die Unmöglichkeit, sie am Menschen exakt zu erfassen, haben uns von vornherein veranlasst, uns für diesen Teil der Arbeit auf das Sammeln klinischer Beobachtungen zu beschränken und unser Hauptaugenmerk auf das am Menschen methodisch besser erfassbare Verhalten der Leber zu richten. Wir zitieren die vorliegenden Arbeiten wieder lediglich im Hinblick auf die Filterfunktion, d.h. ohne darauf zu achten, w i e diese Funktion geprüft wird, was zum Beispiel einmal durch den Vergleich des Eiweissgehalts der Pfortader mit dem der peripheren Venen, ein anderes Mal durch die Bestimmung der Menge des zur Auslösung des Schocks am sensibilisierten Tier notwendigen Antigens bei Injektion in die Pfortader verglichen mit der bei peripherer Injektion notwendigen Menge geschehen kann.

Magnus-Alsleben (s.oben) fand, dass die Giftwirkung des einer Dünndarmfistel entnommenen Darminhalts

durch Injektion in die Pfortader, verglichen mit der bei peripherer Injektion erzielten Wirkung, wesentlich gemildert ist. Die Eiweissspeicherung der Leber bewies Reach[29] durch Untersuchungen am überlebenden Organ. Ueber die Filterwirkung der Leber liegen - ausser den Angaben der oben zitierten Autoren: Hajos[12], Funck[1], Noorden[8], Widal[30] u.a. - experimentelle Untersuchungen von Uffenheimer und Awerbruch[31], später von Forssmann[32] vor: bei Reinjektion des Antigens in die Pfortader eines sensibilisierten Meerschweinchens sind grössere Antigenmengen erforderlich, als bei sonstiger Reinjektion. Gleiche Befunde erhoben Falls[33], Taniguchi[34], Roth und Szauter[35]. Hiki Yoshiynki[9] (s.oben) wies nach, dass das Pfortaderblut mehr Eiweiss enthält als das Blut der peripheren Gefässe, es muss demnach Eiweiss in der Leber retiniert werden. Rosenberg und Adelsberg[36] gaben an, dass bei geschädigdigter Darmschleimhaut enterale Eiweisszufuhr gleiche Blutveränderungen wie parenteale hervorriefe und dass sich die Wirkung bei Leberkranken noch verstärke. Marrassini[37] konnte allerdings im Tierexperiment einen Beweis für die hühnereiweissbindende Fähigkeit der Meerschweinchenleber nicht erbringen. Ein sogar direkt entgiftendes, extrahierbares Hormon der Leber (Yatrikon), das die Ammoniumchloridresistenz des Kaninchens erhöht und, rechtzeitig iniciert, den anaphylaktischen Schock des Kaninchens verhindern soll, wiesen Sato und Mitarbeiter[38], [39], [40] nach.

Gruppe 4. Ueber die Möglichkeiten der primären und sekundären Beteiligung der Leber an allergischen Reaktionen ist folgendes zu sagen: Einmal genügt bereits eine blosse Ueberschwemmung der Leber vom Darm aus mit Eiweiss zur Erzeugung von Leberschädigungen (Gruppe 4a). An zweiter Stelle wäre die sekundäre Schädigung der Leber durch die allergischen Reaktionen im Organismus (Gruppe 4b), an dritter Stelle ihre primäre Beteiligung an diesen Reaktionen zu untersuchen (Gruppe 4c). Diese letzte Möglichkeit zwang uns dazu, unsere Untersuchungen auch auf nicht-nutritiv bedingte allergische Erkrankungen auszudehnen, da eine Beteiligung der Leber bei der Auslösung dieser Erkrankungen, etwa eines Staubasthmas, nicht von vornherein auszuschliessen war.

Gruppe 4a. Pick[41] wies darauf hin, dass bei zu gros-

sen Ansprüchen an die Entgiftungstätigkeit der Leber diese selbst geschädigt würde. Diese sekundäre Wirkung resorbierten Eiweiss auf die Leber: Schädigung durch Spaltprodukte, die sie sonst selbst unschädlich macht, fand auch D e n e c k e [42]. Schliesslich fanden T ö n n i s und H o r s t e r [27] bei histologischer Prüfung der Wirkung gastrointestinaler Autointoxikation in ihren obenerwähnten Untersuchungen degenerative Veränderungen des Leberparenchyms.

Gruppe 4b: Schon 1910 hatte N o l f [43] auf Leberschädigungen hingewiesen, die beim anaphylaktischen Schock entstanden. Die Frage über die Rolle der Leber bei den allergischen Reaktionen wurde jedoch erst seit den Hypothesen Widals zur hämoklasischen Krise und ihrer Auswertung für die allergischen Erkrankungen erneut diskutiert und untersucht. Ueber sekundäre Veränderungen der Leber im Schock liegen Untersuchungen von W e i l [44] und Mitarbeitern [45] vor, die an ausgeschnittenen Lebern sensibilisierter Hunde das Auftreten einer zellulären Reaktion als Ursache des Schocks bewiesen. Beim Meerschweinchen trat diese Reaktion nicht auf. Es wurden gerinnungshemmende Stoffe in der Hundeleber gefunden. Lebernekrosen fanden H a j o s [46] und Mitarbeiter, C.Y. C h o i [47] fand eosinophile Ansammlungen 30'-4h nach der Reinjektion des Antigens bei sensibilisierten Meerschweinchen. Die gleichen Beobachtungen wie Hajos machten M a r t i n und C r o i z a t [48], M a n w a r i n g [49] fand bei dem den anaphylaktischen Reaktionen ähnlichen Peptonschock Leberoedem und Parenchymschäden. A l i e s s i o [50] fand regressive Leberschädigung bei direkter Injektion des Antigens in das Parenchym der sensibilisierten Leber, eine Schädigung, die bei nicht sensibilisierten Tieren ausblieb. Klinisch berichtet S u n n e r [51] über die Obduktion eines an primärer Serumkrankheit gestorbenen Kindes, das einen Leberschaden aufwies. Wir selber beobachteten das Zurückbleiben eines Leberschadens nach Serumkrankheit.

Eine Abnahme des Leberglykogens als weitere sekundäre Veränderung bei allgemeiner Anaphylaxie weisen M a n w a r i n g und Mitarbeiter [52] nach. P i c k und H a s h i m o t o [53] fanden, dass die Leberautolyse während der Sensibilisierung gesteigert ist und fanden messbare Veränderungen der Autolyse, wenn sie in vitro dem Leberbrei sensibilisiertes Serum zusetzten. (Die Arbeiten blieben nicht unwidersprochen: F e n y v e s s y und F r e u n d [54], W i g a n d [55], H a b s [56]).

Beim Schock selbst ist dann noch die sekundäre Beteiligung der Leber zu den Blutverschiebungen zu erwähnen. Es liegen über die hämodynamische Bedeutung des Organs bereits zahlreiche Untersuchungen vor.

Gruppe 4c: Auch über die aktive Beteiligung der Leber am Zustandekommen des anaphylaktischen Schocks liegen zahlreiche Untersuchungen vor:

Dass die Passage zur Auslösung des Schocks notwendig ist (ein Teil des Antigens wird in der Leber retiniert: Manwaring und Crowe [57]), wird von Gerlach und Mitarbeitern [58] durch Untersuchungen mit kernhaltigen Hühnerblutkörperchen bewiesen. Die Notwendigkeit der Leberpassage betont auch Fischler [59].

Voegtlin und Bernheim [60] zeigten, dass nach Leberausschaltung beim Hund der anaphylaktische Schock nicht ausgelöst werden kann. Ebenso Manwaring [61], der den anaphylaktischen Schock auf das explosionsartige Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes aus der Leber (Anaphylatoxin) zurückführte; (dem Solari [62] später keine besondere Bedeutung beimisst); diese Theorie wurde durch die Beobachtung gestützt, dass an den einzelnen Organen des normalen wie des entleberten Hundes nach Histamin-Injektionen die gleichen Reaktionen auftreten. Dass ferner (63,64,65), wenn man die Leber eines sensibilisierten Hundes in den Kreislauf eines normalen einschaltet, sich durch Injektion des Antigens ein anaphylaktischer Schock bei dem nicht vorbehandelten Tier auslösen lässt. Die Befunde werden von Bally [66], Sherwood, Noble und Stoland [67] bestritten. Fischler und Denecke [68] sensibilisierten Hunde nach Anlegung einer Eck'schen Fistel: kein anaphylaktischer Schock bei Reinjektion des Antigens, geringere Erscheinungen, wenn die Fistel nach der Sensibilisierung angelegt wurde. Simons [69], Simons und Brandes [70] fanden, dass die Blutdrucksenkung im Schock durch Leberausschaltung verhindert wird und nehmen für den Hund einen Gefässkrampf der Lebervenen an, entsprechend dem Bronchialmuskelkrampf der Meerschweinchen. Die gleiche Theorie, die von Manwaring bestritten wird, vertreten auch Mauthner und Pick [71], die den Peptonschock durch Abklemmung der Lebervenen verhindern, nach Lösung der Klemmen willkürlich auslösen können.

Diese gesamten Befunde lassen sich nicht von einer Tierart auf die andere übertragen. Versuche von Hosoya und Watanabe [72] zeigten, dass beim Meerschweinchen die Zunahme des Histamin-Körpers fast nur in der Lunge, nicht in der Leber stattfindet, eine Arbeit von Bartosch, Feldberg und Nagel [73] beweist eindeutig das explosionsartige Freiwerden von Histamin aus der Meerschweinchenlunge. Doch rechnet auch Doerr [74] beim Menschen das Leberendothel zu den Schockgeweben.

Tierversuche.

Es wurden von uns Reihenuntersuchungen angestellt, mit denen nachgewiesen werden sollte, ob der Funktionszustand der Meerschweinchenleber Einfluss auf die Sensibilisierung hat. In umfangreichen Vorversuchen wurde ein geeignetes Lebergift gesucht. Hydrazinsulfat (1 ccm einer 2,5%igen Lösung pro 500 g Gewicht) (W e l l s 75)), ferner Icterogen (Dimethylpyrrolarsanylsäure, 1 ccm einer Lösung 1/2000 pro 100 g Gewicht nach dem Vorschlag von Dr.R.Freund) erwiesen sich als ungeeignet, so dass wir den grössten Teil unserer Untersuchungen mit einer 1/2%-gen (1 ccm pro 500 g Gewicht), öligen Phosphorlösung durchführten. Ueber die Wirkung des Phosphors liegt eine so umfangreiche Literatur vor, dass es sich erübrigt, darauf einzugehen. Die Schwierigkeit liegt bei der Verwertung des Phosphors in der wechselnden Resorptionsgeschwindigkeit. Doch lässt sich ein grosser Teil dieser Schwierigkeit durch technische Kunstgriffe, etwa auch durch gelegentliche Ueberdosierung überwinden, umsomehr, als man bei der Phosphorvergiftung genügend objektive Befunde zur Kontrolle des Vergiftungsgrades zur Verfügung hat.

Zur Wirkungsweise der Phosphorvergiftung (s. unter anderem Literatur bei B a l a n 76), N e u b a u e r 77) sei nur noch bemerkt, dass es sich nicht etwa um eine Blockade des Reticulo-Endothels handelt, wie sie, mit andern Stoffen, von M u s a n t e 78), S c h i t t e n h e l m und E h r h a r d t 79) zur Erforschung der Rolle des Reticulo-Endothels beim Zustandekommen der anaphylaktischen Reaktionen vorgenommen worden ist.

Untersucht wurden 48 Meerschweinchen. Auf je zwei vergiftete Tiere wurde ein nicht vergiftetes Kontrolltier sensibilisiert. Von diesen 48 Tieren wurden 24 mit Phosphor vergiftet (12 Kontrolltiere), von den restlichen Tieren wurden 4 mit Hydrazinsulfat, 4 mit Icterogen behandelt (je 3 Kontrolltiere). Von den 24 Phosphortieren erhielten 4 reine Kohlehydratkost, 4 andere in zweitägigem Abstand Injektionen von 8-10 ccm einer 5%igen Traubenzuckerlösung. Die übrigen wurden mit gemischter Kost gefüttert.

Es starben während der Sensibilisierung die mit Icterogen und Hydrazinsulfat behandelten Tiere, von den

16 mit gemischter Kost gefütterten Phosphortieren starben 7, von den mit Kohlehydratkost ernährten und den mit Traubenzucker behandelten je 1 Tier. Ein Kontrolltier starb aus unbekannter Ursache.

Die Sensibilisierung (Eiereiweiss oder Pferdeserum) erfolgte auf der Höhe des Leberschadens, nach der sensibilisierenden Injektion wurden die Phosphorinjektionen fortgesetzt, so dass sich die Leber während der Sensibilisierungszeit nicht erholen konnte und die Tiere dauernd in schlechtem Zustand blieben. Die überlebenden Tiere wurden am 16. Tag nach der sensibilisierenden Injektion getötet (Nackenschlag), Uterus und Darm nach der Schultz-Dale'schen Versuchsanordnung in mit Traubenzucker versetzter Tyrodelösung suspendiert, die körperwarme Lösung wurde mit O_2 durchperlt, das Antigen dem Tyrodebad zugesetzt.

Versuchsergebnisse:

Die anaphylaktische Reaktion an Darm und Uterus des Meerschweinchens lässt sich an sämtlichen der von uns untersuchten Tiere ohne Rücksicht auf die oben angeführten Arten der Vorbehandlung einwandfrei und ohne messbare Unterschiede in der Intensität auslösen.

Untersuchungen am Menschen.

Aus den früher mitgeteilten Literaturangaben geht hervor, dass die bei einer Tierart erhobenen Befunde (etwa die Wirkung eines Leberschadens auf den Ablauf der allergischen Reaktionen beim Meerschweinchen), keine Schlüsse auf andere Tiergattungen zulassen. Daher kommt es, dass wir zur Untersuchung des Mechanismus der Idiosynkrasien des Menschen auf die relativ groben klinischen Methoden angewiesen sind. Wir haben zur Leberfunktionsprüfung zwei der sog. Belastungsproben angewandt, mit denen sich die Funktionstüchtigkeit des Organs prüfen lässt. Da das Darniederliegen einer Funktion die Minderleistung anderer (J a c o b y 80), vielleicht aller Funktionen der Leberzelle mit sich bringt, durften wir erwarten, die Minderleistung oder direkte Schädigung auch mit unseren Methoden zu erfassen, sobald sie einen einigermassen bedeutenden Umfang annahm. Gewählt wurden Bilirubin und Laevulosebelastung. Zu Beginn unse-

serer Untersuchungen hatten wir die Absicht, die sog. hämoklasische Krise W i d a l s [81]) ebenfalls als Leberfunktionsprobe zu verwerten, umsomehr als H o l z e r und S c h i l l i n g [82]) nachgewiesen hatten, dass schon eine klinisch nicht in Erscheinung tretende Störung einer Teilfunktion zum Zustandekommen der hämoklasischen Krise führt. W i d a l [83]) selbst, später H é t é n y i und R o t h , hat auf die Zusammenhänge hämoklasische Krise/Allergie hingewiesen. Die Eigenart der Probe, die in ihren Erscheinungen von neuralen Regulationen (G l a s e r [84])) abhängt, die in der Art ihres Auftretens (Freiwerden von Eiweissspaltprodukten) mit den neuralen Regulationen der Allergie zweifellos verwandt sind, macht sie - etwa als Funktionsprobe des vegetativen Systems - wissenschaftlich interessant genug, erklärt aber zugleich ihre Unbrauchbarkeit als L e b e r f u n k t i o n s p r o b e gerade bei allergischen Erkrankungen.

Bilirubinbelastung.

Die Brauchbarkeit der von v. B e r g m a n n [85]) und E i l b o t t [86]) eingeführten Methode, mit der die Funktionstüchtigkeit der Leber an der Ausscheidung intravenös zugeführten Bilirubine geprüft wird, ist kürzlich von S t r o e b e [87]) erneut bestätigt worden.

> Es werden 50 mg Bilirubin (Homburg, gelöst in 10 ccm einer 5%igen Sodalösung intravenös iniciert. Danach steigt der Bilirubinspiegel im Mittel um 1,3 mg %. Wir haben als Mindestmass eines verwertbaren Anstiegs für unsere Untersuchungen eine Steigerung um 1,0 mg % zugrunde gelegt. Nach drei Stunden soll die Leber in normalem Funktionszustand die Mehrleistung bis auf einen Rest von 15 % bewältigt haben. Das, was von dem künstlich hervorgerufenen, latenten Teilicterus über diese 15 % nach drei Stunden zu finden ist, wird als pathologisch angesehen. Bestimmung des Serumbilirubins nüchtern, drei Minuten (Blutentnahme aus der Cubitalvene der a n d e r e n Seite), drei Stunden nach der Injektion. Bestimmung nach E r n s t und F ö r s t e r [88]) (Citratblut, Azetonfällung, Vergleich gegen eine Kaliumbichromatlösung 1/6000 , tabellarische Berechnung entsprechend der Azetonverdünnung) oder nach Hijmans v.d. B e r g h (indirekte Diazoreaktion). Im Anfang Doppelbestimmung zum Vergleich beider Methoden.

Es wurden 15 Patienten mit Asthma bronchiale, 16 Patienten mit Urticaria als dem Prototyp der nutritiv bedingten allergischen Erkrankung, 7 Patienten mit allergischen

Erkrankungen (Rheumatoid, Colitis, Migräne), 15 Patienten mit Hautkrankheiten verschiedenster Genese untersucht. Kutan- und Intrakutan-Teste wurden teils mit eigenen Extrakten, zum Teil an der Hautklinik, zu einem geringeren Teil auch in der Asthma-Abteilung der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Charité durchgeführt. Eosinophilie im Blut fand sich in der Mehrzahl der Fälle, wurde aber zur Diagnose eines allergischen Krankheitsbildes nicht als unerlässlich angesehen (auf die vorliegende Literatur über die lokale Eosinophilie etc. kann hier nicht näher eingegangen werden).

Schwierigkeiten bei der Bewertung der Versuchsergebnisse ergaben sich insofern, als auch ein interkurrenter Leberschaden, ohne Zusammenhang mit der allergischen Erkrankung das Bild verfälschen konnte. So fand sich bei Fall 1 der Tabelle 1 eine Lebervergrösserung, die ihren Ausdruck in der pathologischen Bilirubinkurve findet. Klinisch Dekompensation: Cyanose, positiver Kauffmann-scher Wasserversuch, dabei echtes Asthma bronchiale (Staubasthma; s. Einleitung). Weitgehende Besserung des Leberbefundes und des Asthma bronchiale durch langdauernde, intensive Kreislauftherapie. Da dieser Fall der einzige blieb, in dem eine von der allergischen Erkrankung unabhängige oder sehr bedingt abhängige Leberschädigung festgestellt werden konnte, wurde er in der Zusammenfassung der Ergebnisse nicht gesondert behandelt.

Asthma bronchiale: 15 Patienten, von denen 4 eine pathologische Bilirubinbelastung aufweisen. (Tabelle 1).

Urticaria: 16 Patienten, von denen 11 eine pathologische Belastung aufweisen, 3 von diesen Fällen sind von Dr. S t r o e b e in unserer Klinik untersucht und uns freundlichst zur Mitverwertung der Ergebnisse überlassen worden. (Tabelle 2.)

Rheumatoid: 3 Patienten mit normaler Belastungskurve. (Tabelle 3.)

Colitis: 3 Patienten, von denen 1 eine pathologische Kurve zeigt. (Tabelle 3.)

Migräne: 1 Patient mit pathologischer Kurve. (Tabelle 1.)

Hautkrankheiten: 15 Patienten, von denen wir 4 Dr. S t r o e b e verdanken, ferner durften wir eine Reihe von Patienten an der Hautabteilung des Rudolph Virchow Krankenhauses (Dir. Prof. Dr. Buschke) untersuchen; für die liebenswürdige Unterstützung der Hautabteilung möchten wir an dieser Stelle bestens danken.

(Literatur über die Zusammenhänge von Hautkrankheiten mit innerorganischen Vorgängen s. bei L u t z 89) und K r e i b i s c h 90)).

Die Untersuchungen der Hautpatienten wurden vorgenommen, um auszuschliessen,dass grossflächige Schädigungen der Haut durch Aenderung des Stoffwechsels, Resorptionsvorgänge etc. eine sekundäre Leberschädigung nach sich ziehen. Wir fanden bei 6 der von uns untersuchten Patienten mit Hauterkrankungen eine pathologische Bilirubinbelastung, die sich in einem Teil der Fälle zwanglos erklären lässt. Die Ergebnisse bei der Untersuchung der Hauterkrankungen sind bei der geringen Anzahl der untersuchten Fälle und der Uneinheitlichkeit der Diagnosen nur für uns,unter dem oben angeführten Gesichtspunkt, verwertbar. Die Diagnosen finden sich auf Tabelle 3.Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Bilirubinbelastung findet sich auf Tabelle 4.

Laevulose-Belastung.

Ueber die Methodik der Blutzuckerkurve nach peroraler Laevulosedarreichung besteht ebenfalls eine umfangreiche Literatur. In letzter Zeit zeigte Peter F. M e y e r an unserer Klinik, dass die Ergebnisse nicht ohne eine gewisse Einschränkung zu verwerten sind, die in der,mit der Motorik des Magens zusammenhängenden,Verschiedenheit der Resorptionsgeschwindigkeit (Extremfall: resezierter Magen) liegen. Immerhin bleibt ein gewisser Durchschnitt für den normalen Magengesunden weiterhin bestehen. Ueberdies wird im wesentlichen der erste und zweite Blutzuckerwert nach Laevulosegabe durch die Magenmotilität beeinflusst,während die Berechtigung, einen zweieinhalb Stunden nach der Laevulosegabe um mehr als 15 mg % gegen den Nüchternwert erhöhten Blutzuckerspiegel als beweisend für einen Leberschaden anzusehen, bestehen bleibt. Methodik: Perorale Darreichung von 50 g Laevulose per os. (In 4 Fällen wurde 100 g gegeben,ohne dass diese Verschiedenheit,die keine wesentliche Bedeutung hat, in den Protokollen besonders vermerkt ist.) Bestimmung des Blutzuckers nach Hagedorn-Jensen nüchtern, sowie nach Laevulosegabe in halbstündigen Abständen bis zweieinhalb Stunden nach Einnahme der Laevulose.

Als pathologische Kurve wurde jede Belastung betrachtet, die den Ausgangswert des Blutzuckerspiegels um mehr als 30 mg % überstieg oder nach zweieinhalb Stunden nicht bis 15 mg % über den Ausgangswert zurückgekehrt war.Laevulosekurve und Bilirubinbelastung wurden nüchtern, an aufeinanderfolgenden Tagen, bestimmt. Einige Patienten wurden nur mit der Bilirubinbelastung, einige nur mit der Laevulosebelastung untersucht. Die Mehrzahl der Protokolle enthält beide Untersuchungen, sämtliche Protokolle sind hier gekürzt und im Auszug wiedergegeben. Zur Information seien die beiden ersten Protokolle der Tabelle 1 hier ausführlich wiedergegeben:

Wir verzichten aus Gründen der Raumersparnis auf eine ausführliche Zusammenstellung der mit der Laevulosebelastung gewonnenen Blutzuckerkurven, die sich nach dem Vorhergesagten erübrigt. Eine summarische Zusammenstellung, der die gleichzeitig vorgenommenen Bilirubinbelastungen zum Vergleich angefügt sind, findet sich auf Tabelle 5.

Bewertung der Ergebnisse.

Bei den untersuchten Fällen von Asthma bronchiale findet sich eine einzige positive Laevulosebelastung, ferner (wenn man von dem oben erwähnten Fall 1, Tabelle 1 absieht) 3 pathologische Bilirubinkurven bei einer Gesamtzahl von 15 mit der Bilirubinbelastung untersuchten Patienten. Aber auch diese Beteiligung der Leber bei nicht nutritiv ausgelösten Fällen von Asthma bronchiale lässt sich mit den von uns angewandten Methoden nicht nachweisen.

Von 16 mit der Bilirubinbelastung untersuchten Urticariapatienten zeigten 11 einen teilweise stark pathologischen Verlauf. Die Werte liegen weit über den bei Asthma bronchiale gefundenen pathologischen Belastungsverläufen. Auch hier, wie schon beim Asthma bronchiale, zeigte sich, dass die Bilirubinbelastung empfindlicher ist als die Laevulosebelastung, die nur in etwa fünfzig Prozent der Fälle einen abnormen Verlauf des Blutzuckerspiegels als Zeichen der Leberfunktionsstörung hervorrief. Wir glauben, eine primäre Schädigung des Leberfilters als Ursache des Eindringens artfremder Stoffe, die zur nutritiven Allergie führt, aus diesen Untersuchungen mit Sicherheit herleiten zu dürfen.

3 Fälle von Rheumatoiden zeigten normalen Verlauf der Belastungen, bei 3 Fällen Colitis fand sich eine pathologische Bilirubinbelastung - wir hatten bei der bekannten sekundären Schädigung der Leber durch Störungen im Darmfilter eine grössere Zahl pathologischer Belastungen erwartet - bei normaler Laevulose - Blutzuckerkurve, 1 Fall von Migräne: pathologische Bilirubinbelastung, normale Laevulosebelastung. Grundsätzlich wurden alle Patienten mit pathologischer Bilirubinbelastung so behandelt, als ob die nutritive Genese sichergestellt sei. Es wird hierauf im klinischen Teil noch kurz einzugehen sein.

Es erübrigt sich, auf die bei den Patienten mit Hautkrankheiten gewonnenen Ergebnisse an dieser Stelle näher einzugehen, umsomehr als von anderer Seite bereits zahlreiche Untersuchungen darüber vorliegen. Es scheint uns jedoch auch aus unseren Untersuchungen - und zwar besonders aus den bei exogen entstandenen Ekzemen gefundenen Werten - hervorzugehen, dass die Hauterscheinung an sich für das Auftreten des Leberschadens nicht verantwortlich gemacht werden kann, dass aber umgekehrt pathologische Vorgänge im Innern des Organismus Hauterscheinungen hervorrufen können, eine Tatsache, für die hinreichend klinische Beweise existieren. Auf den einen oder anderen Fall werden wir im folgenden Absatz kurz einzugehen haben.

Klinische Folgerungen.

Das klinische Bild der Ueberempfindlichkeitskrankheiten ist bunter, als es nach der tabellarischen Uebersicht den Anschein hat. Psychische Einflüsse (s.Tabelle 1, Fall 8), endokrine Faktoren wie bei dem bekannten Auftreten des Asthma bronchiale im Praemenstruum (vgl. Fall 2 und 3), die ihre Parallele in den von E l l i n g e r [91]) nachgewiesenen Schwankungen der Lichtempfindlichkeit während der Menstruation finden, der Uebergang von der spezifischen Ueberempfindlichkeit in die unspezifische(Fall 1, s.a. K a e m m e r e r [92]),schliesslich wohl als wesentlichstes Kapitel - die Bereitschaft der Organe zur Teilnahme an den allergischen Reaktionen - bedingt durch Beanspruchung (Fall 2), primäre Reaktionsbereitschaft (gleiche Lokalisation der Urticaria in den Fällen 5 und 6 verwandter Genese), eine zufällige Sensibilisierung des einen Schockorgans, während das andere noch »in Reserve» liegt (Fall 7),komplizieren die Krankheitsbilder. Die Praedisposition lässt sich besonders gut bei der sog. isotoxischen Ueberempfindlichkeit,der Atopie (C o c a[93]) verfolgen (Fall 9,10,11,12 vgl.ferner Z e i s s l e r[94], S a l o m o n [95]), K a r r e n b e r g [96]), aber auch hier lässt sich die Bedeutung der Eingangspforte nachweisen: ein Teil der Patienten bekommt die Erscheinungen nur, wenn die Arzneimittel vor oder nach Alkoholgenuss eingenommen werden. (Entsprechende Beobachtungen wurden uns von Dr. G o t t r o n - Hautklinik der Charité - mitgeteilt, s.a. K a u f f m a n n [23]). In diesem Zusammenhang leuchtet es ein,weshalb solche Atopien gerade nach bestimmten Alkoholsorten (Fall 9, W i d a l, Storm van L e e u w e n [97]) auftreten, der den Durchtritt des im Alkohol enthaltenen »Antigens» erleichtert. Dagegen wird uns die merkwürdige Rolle gewisser Obstsorten bei der Auslösung mancher nicht für Obst, sondern etwa für Tiereiweiss spezifischer allergischer Reaktionen (wir selber beobachteten mehrfach Auslösung durch Apfelsinensaft), wie sie auch von anderen Autoren (K a e m m e r e r [98]): Apfelsinen, S t o r m van L e e u w e n [16]; Aepfel) beschrieben wurden, nur unter Verwendung von Hilfskonstruktionen,wie etwa der Ansicht D o e r r s[99]), dass unter geeigneten Hilfsmomenten jeder Stoff zum Antigen werden kann, verständlich.Die allgemeinen Phänome-

ne der Anaphylaxie finden sich bei D o e r r , Hdb.d. normalen und pathologischen Physiologie, Berlin 1929, Bd. XIII, S.650.

Die Durchbrechung der Eingangspforte, bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen (S c h l o s s [100], G y ö r g y, M o r o und W i t e b s k y [24], O' K e e f e-R a c k e m a n n [101], P e s c h k i n [102] lässt sich auch beim Erwachsenen erreichen: durch reine Eiweisskost gelang es zwei Herren unserer Klinik, im Selbstexperiment Eosinophilie, Durchfall, Urticaria zu erzeugen. Ob hier die Schädigung der Leber oder der Darmschleimhaut die Ursache darstellt, ist nicht zu entscheiden (vgl. die Literaturangaben über die gastrointestinale Autointoxikation) umso weniger als Erkrankungen der Leber-Gallenwege häufig von Erscheinungen im Intestinaltrakt begleitet sind. Gelegentlich lässt sich anamnestisch der Beginn der Erkrankung nachweisen (Fall 4 und 5 , ferner F u n c k 1), K a e m m e r e r [22]), eine Feststellung, auf deren therapeutische Bedeutung hingewiesen wird. Die Rolle der Leber wird deutlich, wenn wir die Häufigkeit grosser, pathologischer Resorptionsflächen im Magen-Darmkanal mit der Seltenheit allergischer Erkrankungen dabei vergleichen: die Leber, als zweites Filter, verhindert das Eindringen des Antigens bei Ulcus ventriculi und duodeni oder bei Frischoperierten in den allgemeinen Kreislauf (vgl. die Untersuchungen von B l u m e n t h a l und J a f f é [103] über die Sensibilisierung von Wundflächen). Ob man das Ulcus selbst als allergische (evtl. als hyperergische) Folgeerscheinung ansehen will, steht hier nicht zur Diskussion. Als weitere Stütze unserer Ansicht über die Rolle der Leber betrachten wir die Tatsache, dass es uns, wie auch J a f f é , in einigen Fällen gelang, durch Vorgabe oder gleichzeitige Darreichung grösserer Mengen von Traubenzucker (Ueberempfindlichkeit gegen Traubenzucker haben wir nie beobachtet. U r b a c h und W i e d m a n n [104] beschreiben einen Fall von Würfelzucker-Allergie), die Erscheinungen der Anaphylaxie oder Atopie zu verhindern, was als Beweis für die entgiftende Tätigkeit der Leber angesehen wird (vgl. die Therapie des Neo-S.-Exanthems). Die Seltenheit der allergischen Erkrankungen im Vergleich zu den Möglichkeiten der oralen Sensibilisierung scheint uns in der latenten Sensibilisierung zu liegen, auf die wir bereits in der Einleitung hingewiesen haben

(Bestätigung durch die oben zitierten Untersuchungen von György, Moro und Witebsky [24] etc.). Diese latente Entgiftung kann von den verschiedenen Schockorganen übernommen werden (Fall 7!), sie erklärt die von vielen Autoren (Duke [105], Walker [106] u.a.) beobachtete Inkonstanz der Hautreaktionen.

Wir selber haben im negativen Ausfall einer Versuchsreihe, eine Bestätigung unserer Ansichten gefunden: im Anschluss an die Beobachtung des Falles 7 sollte die Sensibilisierung der Haut (aus Gründen, die nicht in diese Arbeit gehören), bei einer grösseren Zahl von Patienten durchgeführt werden. Da es uns unerlaubt schien, experimenti causa mit grossen Antigendosen parenteral zu sensibilisieren, wurde an zwölf leber- oder darmkranken Patienten ein Experiment des täglichen Lebens wiederholt. Einer Anregung von Frl. Dr. Jaffé folgend, haben wir die Untersuchungen an Patienten durchgeführt, die eine stark positive Histaminquaddel gaben, (vgl. auch Holzer und Schilling [107]). Vor der Pferdeserumgabe wurde die kutane Unempfindlichkeit gegen Pferdeserum geprüft, da bei intrakutaner Testung die Gefahr einer dadurch bedingten Sensibilisierung bestand. Dann wurde ihnen nüchtern eine einmalige grosse Pferdeserum-Dosis (60-100 ccm) als Brühe verabreicht, vom 11.-13. Tag wurde intrakutan die Hautempfindlichkeit gegen Pferdeserum geprüft. Obgleich sieben der zwölf Versuchspersonen Pferdeserum gegen Diphtherie bekommen hatten, kam es in keinem Fall zur Urticaria, in einem einzigen Fall (Castritis) liess sich am 12. Tag eine stark positive Intrakutanreaktion auslösen. Alle übrigen Patienten zeigten keine oder nicht in positivem Sinn verwertbare Reaktionen, es mussten also andere Entgiftungsmöglichkeiten bestanden haben. Immerhin lässt der eine gelungene Versuch daran denken, ob nicht manche Fälle von primärer Serumkrankheit durch eine derartige orale Sensibilisierung bedingt sein könnten.

Zu der Vorstellung der latenten Sensibilisierung, die durch dauernde Antikörperproduktion das täglich mit der Nahrung eingebrachte Antigen sofort wieder entgiftet, passt auch die Tatsache, dass die häufigsten allergischen Reaktionen den Speisen zugeschrieben werden müssen, die nur periodisch gegessen werden, auf die also der Organismus nicht mit vorbereiteten Antikörpern, sondern mit de

klassischen Desensibilisierung durch den Schock reagiert: Erdbeeren, Krebse etc. Aber auch diese seltenen Stoffe werden beim Normalen während des Durchtritts durch Darm und Leber entgiftet. Gelingt es also, Darm und Leber in einen einwandfreien Funktionszustand zu bringen, so kann ein Anfall nicht mehr auftreten, da die Zufuhr des Antigens gedrosselt ist. Wir haben seit der Beendigung der vorstehend angeführten Untersuchungen jeden Fall von nutritiv bedingter allergischer Erkrankungen zunächst als eine Erkrankung des Verdauungsakts mit Störung seiner Filterwirkung behandelt. Wir sind dadurch in einem grossen Teil der von uns behandelten Fälle ohne symptomatische Therapie ausgekommen. Die Therapie, die sich teils der Ulkus-therapie, teils der Therapie bei Leberkrankheiten nähert und durch eine sorgfältig zusammengestellte Diät ergänzt wurde, konnte von sämtlichen Patienten ambulant durchgeführt werden. In den Fällen von nicht nutritiver Allergie, also in der Mehrzahl der Fälle von Asthma bronchiale bedienten wir uns der bekannten Methoden. Bei sämtlichen von uns behandelten Asthmafällen wurde, anscheinend mit gutem Erfolge, nach den oben erwähnten Gesichtspunkten, ganz vorsichtig eine zusätzliche Kreislauftherapie betrieben. Wir haben jedoch noch nicht genügend Erfahrungen gesammelt, um aus den bisherigen Ergebnissen zu verallgemeinernde Schlüsse zu ziehen. Wir betonten zu Anfang, wie häufig die Testproben eine Polyvalenz der Antigene ergaben. Aus diesem Grunde sind wir besonders bei den Patienten, bei denen eine beschleunigte Desensibilisierung notwendig war, dazu übergegangen, nach dem Vorgange anderer Autoren, unspezifisch mit Pepton zu desensibilisieren. Wir haben uns jedoch nicht nur auf Asthma und Heufieber beschränkt, sondern alle Arten allergischer Erkrankungen nicht streng spezifischen Charakters in diesem Sinne behandelt, so manche Formen des Ekzems, Urticaria, Migräne, auch Gicht. Die Ergebnisse ermutigen zu häufigerer Anwendung dieser Therapie. Ueber Einzelheiten unseres Vorgehens und über weitere klinische Beobachtungen bei dieser unspezifischen Desensibilisierung werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

Fall 1. Patient H. 48 J. acht Tage Urticaria factitia bei leisester Berührung. Ueberempfindlichkeit auf zahlreiche Nahrungsallergene. Eiweissfreie Kost. Nach vier Tagen ist die Urticaria nicht mehr mechanisch auslösbar, während die spezifische Ueberempfindlichkeit, jetzt auf ein Drittel der vorher gefundenen Nahrungsmittel beschränkt, noch Wochen hindurch weiterbesteht.

Fall 2. Frau L. 52 J. Hat früher in einer Fabrik gearbeitet und besonders den rechten Arm und die rechte Hand beansprucht. Seit einem halben Jahr beginnend mit dem Aufhören der Periode, hat sie alle vier Wochen flüchtige Anschwellungen des rechten Hand- und Ellenbogengelenks, die wenig schmerzhaft sind und sich im Verlauf einer Woche spontan zurückbilden.

Fall 3. Frau St. langdauernde Urticaria, die bei bestimmter eiweissarmer Diät verschwindet. Leberfunktion o.B. Langsame Gewöhnung an Eiweiss, die Patientin bleibt anfallsfrei, bis zwei Tage vor Eintritt der Periode erneut die Urticaria aufflackert, um bei Beibehaltung der gleichen Kost spontan abzuklingen. Status idem vier Wochen später. Vier Tage eiweissfreier Ernährung regelmässig vor Auftreten der Periode verhindern das Wiederauftreten.

Fall 4. Herr K. Familienanamnese o.B. Eigene Anamnese : Hat als Kind nach übermässigem Wurstgenuss Ausschlag am ganzen Körper bekommen. Seither kein Anhalt für allergische Erkrankungen.
1917, in französischer Gefangenschaft, bei ausgesprochener fleisch- und fettarmer Kohlehydratkost, drei Tage nach dem Genuss von Schweinefleisch (Speck) Ausschlag und Quaddeln am ganzen Körper. Abklingen der Erscheinungen ohne ärztliche Hilfe.
1920 zum erstenmal Oberbauchbeschwerden, die nach kurzer Zeit nachlassen. In den folgenden Jahren treten erneut Quaddeln und Erytheme auf. Auslösung durch: Rindfleischsuppen, Schweinefleisch, Karpfen, stark gewürzte Speisen, besonders wenn Alkohol, (Rum!) dazu genossen wurde. Auch rohes Obst, obgleich ausgesprochenes Verlangen danach besteht, löst die Anfälle aus. Schliesslich gibt er spontan an, es sei im Frühling und im Herbst ein gehäuftes Auftreten der Anfälle zu verzeichnen. 1928: Diagnose eines chronischen Ulc. duodeni. Ulkuskur. Magen-Pulver, Karlsbader Salz, Mergentheimer Wasser. Diät. Während dieser Zeit ist er völlig anfallsfrei und kann sogar kurze Zeit nach Beendigung der Kur ein Schweinekotelett ohne Beschwerden vertragen. Bald darauf verschreibt ihm der

Arzt wegen Verstopfung eine sogenannte Darmdiät, Schrotbrot, Obst, zellulosereiche Kost, worauf sofort erneute Anfälle von Nesselfieber einsetzen. Bei der Untersuchung in unserer Poliklinik finden wir normale Tastbefunde im Abdomen. Bilirubin im Serum: 1,01 mg %, Bilirubinbelastung: + 24,0%, Laevulosebelastung ergab bei einem Nüchternwert von 0,093 % einen Anstieg auf 0,118 %, der nach zweieinhalb Stunden wieder auf 0,075 % abgeklungen war (Tabelle 2, Fall 2). Im Blutbild leichte Linksverschiebung, keine Eosinophilie. Subakute Gastritis, Ausheberungswerte 13/30 bei mittelguter Verdauung. Testung auf Ueberempfindlichkeit ergab negative Resultate. Sehr starke Peptonreaktion.

Fall 5. Fräulein A., technische Assistentin, Vater: Diabetes, am Schlaganfall gestorben, Mutter Gallensteine. Sieben gesunde Geschwister. Eigene Anamnese: Kinderkrkh. o.B. Ende 1930 Aussetzen der Periode, was sie auf ihre Arbeit mit Röntgenstrahlen, denen sie seit elf Jahren ausgesetzt ist, zurückführt: seitdem Progynon, Periode jetzt o.B. Seit 1925 Oberbauchbeschwerden, die zunächst auf die Appendix zurückgeführt werden, aber trotz Appendektomie bestehen bleiben. 1929 Cholecytektomie (Empyem und Steine). Nach der Operation Pankreasreizung, später völlig beschwerdefrei bis auf gelegentlich auftretende Durchfälle. Sept. 1931 tritt nach einer stark ölhaltigen Mahlzeit in Venedig zum erstenmal eine Urticaria an Ober- und Unterschenkeln auf, die mit Strontiuram, Calcium und Eigenblut bekämpft wird. Gleichzeitig rechtsseitige Facialisparese. Seit dieser Zeit verträgt sie Fett, Kohl und eiweisshaltige Speisen (Angabe der Patientin !) schlecht, doch hat sich das Befinden in den letzten vier Wochen (Februar 1932) bedeutend verschlechtert. Eine halbe Stunde nach dem Essen Uebelkeit, Brechreiz ohne Erbrechen, Schmerzen, Aufstossen, Magenbrennen. Fett wird wieder herausgebracht, Gries, Mondamin, Milch werden gut vertragen. Bei Beschränkung auf diese Speisen keine Schmerzen. Gewichtsabnahme in den letzten vier Wochen: zehn Pfund. Trotz der strengen Diät tritt die Urticaria immer wieder auf, ohne dass die Patientin angeben könnte, nach welchen Speisen.

Klinische Untersuchung: negativer Oelreflex bei der Duodenalsondierung. Laevulosebelastung an der oberen Grenze der Norm. Nüchternbilirubin im Serum: 0,52 mg %, die Bilirubinbelastung war nicht einwandfrei durchzuführen. Leber um einen Querfinger vergrössert. Urobilinogen im Harn vermehrt. Magenausheberung: normacide Werte, Röntgendurchleuchtung: Hakenmagen mit zartem, einwandfreiem Schleimhautrelief, guter Peristaltikablauf, prompte Eröffnung des Pylorus. Bulbus füllt sich weit auf, weder im Bulbus, noch im übrigen Duodenum irgendwelche Wandveränderungen.

Gallendiät, Atropin, kleine Insolindosen bei grossen Traubenzuckergaben.

Fall 6. Frau H. 52 J. Gallensteine. Schwere Kolik im Februar 1931, anschliessend Icterus, der nach zwei Wochen langsam abblasst. Während des Abblassens tritt eine ausgedehnte Quaddelbildung an beiden Oberschenkeln und ein Quinckesches Oedem auf, das auf Ephetonin und Kalk nur wenig nachlässt. Strenge Gallendiät. Wärme, Atropin, Pfefferminztee. Nach zwei Wochen ist die vorher vergrösserte und druckempfindliche Leber nicht mehr tastbar, subjektives Wohlbefinden, Quaddelbildung hört ohne symptomatische Therapie auf, das Quinckesche Oedem bildet sich spontan zurück. Seit Februar 1931 ist bei der Patientin, die in dauernder Beobachtung ist, Urticaria und Quinckesches Oedem nicht mehr aufgetreten.

Fall 7. Fräulein L. Asthma bronchiale, Einlieferung im status asthmaticus. Ueberempfindlich gegen Hausstaub, Menschenhautschuppen, Milch roh und gekocht, Hammelfleisch, Schweinefleisch, Rindfleisch, gekochtes Hühnereiweiss. Um die Patientin aus der Ueberreizung des Gewebes, die sich in der Polyvalenz der Antigene ausdrückt, herauszubringen, wird – da die symptomatische Therapie fast völlig erfolglos bleibt –, nach dem Vorschlag von Dietrich durch intravenöse Pferdeseruminjektion sensibilisiert, um mit der spezifischen Desensibilisierung durch den anaphylaktischen Schock die Reizbarkeit des Schockgewebes allgemein herabzusetzen. Sensibilisierung am 10. Sept. 1931. Acht Tage darauf: 1 ccm Pferdeserum i.V.: sine effectu. Daraufhin vier Stunden später weitere sieben ccm Pferdeserum i.v. unter Anwendung der üblichen Kautelen: Urticaria, kalter Schweiss, Erbrechen. Sämtliche Erscheinungen nach 20 Minuten abgeklungen. 22. Sept. : 1 ccm Pferdeserum i.v. sine effectu. 8. Oktober: 1 ccm Pferdeserum i.v.: schwerer Asthmaanfall, fünf Minuten lang, Durchfall, Tenesmen, wehenartige Schmerzen im Kreuz und im Oberbauch von der gleichen Zeitdauer. 15. Oktober 1931: 1 ccm Pferdeserum: sine effectu. Die Therapie wurde nur in den Fällen angewandt, die durch keinerlei sonstige Massnahmen wirksam zu beeinflussen waren. Sie ist, wenn man die notwendigen Vorsichtsmassregeln beachtet, gefahrlos. Wir haben in zahlreichen Fällen gute Erfolge gesehen, sind jedoch aus Gründen, die hier nicht näher zu erörtern sind, im allgemeinen wieder davon abgekommen. Zu erwähnen ist jedoch, dass nach einer Reihe von Beobachtungen das überempfindliche Organ in der Mehrzahl der Fälle als erstes reagiert, so dass man durch Reinjektion des Antigens vor dem Zeitpunkt der allgemeinen maxima-

len Sensibilisierung die Reaktion des isolierten Organs erzielen und die Gefahren der Methodik weiter wird herabsetzen können.

Fall 8,9, 10,11,12. Fälle von Ueberempfindlichkeit gegen chemisch definierte Stoffe: An unserer Klinik wurden folgende Fälle beobachtet: Asthma bronchiale, das nur durch eine bestimmte Sektmarke (Matheus Müller-Sekt) auftrat, während andere Sektmarken ohne Beschwerden vertragen wurden. Die Anfälle konnten ausgelöst werden, ohne dass der Patient vorher über die Fabrikmarke des getrunkenen Sekts orientiert war. Drei beobachtete Fälle von Arzneiexanthemen waren genau an gleicher Stelle, an der glans penis, lokalisiert (vgl. Tabelle 3, Fall 10 und 11), zwei davon traten flüchtig auf und verschwanden ebenso rasch, der dritte Fall zeigte langdauernde eitrige Hautreaktionen. Eine Selbstbeobachtung scheint uns noch erwähnenswert, die wir gleichzeitig mit einer von C. L. K a r r e n b e r g [96]) veröffentlichten Krankengeschichte erheben konnten. Es handelte sich um eine Reaktion der Kopfhaut, die auf orale Zufuhr von sauren Apfelsinen, Heringen, Goulasch und bestimmten Sorten von Würstchen mit Schweissausbruch und heftigem Juckreiz reagierte. Wir haben uns nach der Veröffentlichung Karrenberg's mit ihm in Verbindung gesetzt und ein Untersuchungsschema ausgearbeitet, das folgende Resultate ergab: negative Kutanteste, negative Intrakutanteste sämtlicher ausgeführten Stoffe. Sehr kleine Minimaldosis zur Auslösung der Erscheinungen. Keine Eosinophilie. Wertlosigkeit einer etwa eine halbe Stunde vor dem Essen gegebenen Vorlage. Normaler Ausfall der Leberfunktionsproben.

Zusammenfassung.

1) Leberfunktionsproben-, Bilirubin- und Laevulosebelastung, bei Patienten mit verschiedenartigen allergischen Erkrankungen durchgeführt, zeigten, dass nur bei Fällen von sog. nutritiver Allergie - als deren Prototyp die Nahrungsmittelurticaria angesehen wird - häufige und schwere Schädigung der Leberfunktion besteht. Es kann somit angenommen werden, dass die Leber beim Menschen an den allergischen Reaktionen nicht direkt beteiligt ist, sondern dass sie nur passiv, durch Freigabe der Passage artfremden Eiweisses, die Sensibilisierung vom Intestinaltrakt aus ermöglicht.

2) Versuche, die Passage des Nahrungsmittelantigens beim Meerschweinchen und beim Menschen mit biologischen Methoden nachzuweisen, ergaben keine eindeutigen Resultate.

3) Untersuchungen an phosphorvergifteten Meerschweinchen beweisen, dass die Sensibilisierung beim Meerschweinchen unabhängig vom Funktionszustand der Leber vor sich geht.

4) Die Sensibilisierung der Haut durch perorale Verabreichung grösserer Mengen von Pferdeserum gelang bei zwölf darm- oder lebergeschädigten Patienten nur in einem einzigen Falle.

5) Aus den vorliegenden Untersuchungen wird an Hand einiger ausgewählter Fälle nach einer kurzen Uebersicht über die Schwierigkeiten die Folgerung für die Therapie der Ueberempfindlichkeitserkrankungen gezogen.

Asthma bronchiale.

	Name	Testproben	Nüchtern-bilirubin	Relat. Anstieg
1)	Dri.	Dekomp. Staub	0,62	+ 28,0 %
2)	Pa.	Terpentin, Hausschwamm	0,04	+ 22,1 %
3)	Neu.	+ Cholecystopat.	0,77	- 12,0 %
4)	He.		0,50	+ 14,0 %
5)	Glö.		0,68	+ 7,1 %
6)	Lei.	Polyvalenz (Milch, Staub, Hautschuppen, Ei etc.)	0,70	- 1,7 %
7)	Ba.	Bäckerstaub	0,86	+ 1,6 %
8)	Pe.	Friseur	0,48	+ 5,3 %
9)	Wö.	Asthma seit der Heirat	0,57	+ 20,5 %
10)	Ve.	Hausstaub	1,00	- 7,0 %
11)	La.	Katzenhaare	0,66	+ 13,0 %
12)	Be.		0,73	+ 15,4 %
13)	Na.	Heu.	0,74	+ 7,1 %
14)	Pe.		0,66	+ 13,2 %
15)	Fa.		0,58	+ 11,7 %

Tabelle 1: Ergebnisse der Bilirubinbelastung bei fünfzehn Patienten mit Asthma bronchiale.

Resultat: 1 Fall stark positiv
3 Fälle noch sicher positiv
11 Fälle negativ.

Urticaria.

	Name	Auslösung	Nüchtern-bilirubin	Relat. Anstieg
1)	Ha	Ei	1,08	+ 0 %
2)	Kl.	Schweinefleisch	1,01	+ 24,0 %
3)	St.	verschiedene Fleischsort.	0,83	+ 10,7 %
4)	Klu.	unbekannt	0,37	+ 22,4 %
5)	Mo.	unbek.nach Append.	0,70	+ 25,0 %
6)	Ber.	Fleisch	0,80	+ 75,0 %
7)	He.	nach Steinicterus	0,96	+ 28,2 %
8)	Wo.	Leberschaden (alte L.)	1,07	+ 27,0 %
9)	La.	unbekannt	0,89	+ 34,6 %
10)	Ha.	saure und feste Speisen	0,88	+ 8,5 %
11)	Ro.	Schellfisch	0,92	+ 38,2 %
12)	Po.	Ei	0,74	+ 17,3 %
13)	Ra.	polyvalent	1,01	+ 24,0 %
14)	Ba.	Erdbeeren	0,76	+ 6,6 %
15)	Bi.	unbekannt	0,82	+ 26,1 %
16)	Fri.	unbekannt	0,84	+ 14,1 %

Tabelle 2: Ergebnisse der Bilirubinbelastung bei sechzehn Patienten mit nutritiv ausgelöster Urticaria.

Resultat: 9 Fälle stark positiv
2 Fälle noch sicher positiv
5 Fälle negativ.

	Name	Diagnose	Nüchtern-bilirubin mg %	Relat. Anstieg
1)	Ho.	Rheumatoid	0,59	+ 7,1 %
2)	Ro.	"	0,63	+ 3,1 %
3)	Ti.	"	0,90	+ 14,0 %
1)	Ka.	Colitis	0,86	+ 11,0 %
2)	Ku.	"	0,64	+ 15,5 %
3)	Za.	"	0,77	+ 0 %
1)	Schrö.	Migräne	0,99	+ 17,5 %
1)	Ge.	Dermat.herpet.	0,85	+ 2,0 %
2)	Sch.	Goldexanth.	0,56	+ 30,4 %
3)	Or.	chron. Ekzem	0,63	+ 3,0 %
4)	Kr.	tox. Exanth.	0,79	+ 19,0 %
5)	Bra.	Ekzem	0,83	+ 8,2 %
6)	Lo.	Erythrodermie	0,82	+ 7,0 %
7)	Ru.	Terpentinekzem	0,64	+ 16,0 %
8)	Vo.	endog. Ekzem (ungekannter Genese)	1,04	+ 43,0 %
9)	Rie.	Pruritus bei Lebersch.	0,64	+ 35,0 %
10)	Da.	Arzneiex.d.glans pen.	1,00	- 6,0 %
11)	Rie.	" " " "	0,87	+ 20,0 %
12)	Go.	Psoriasis	0,56	+ 9,0 %
13)	Zie.	Raupenekzem der Arme	0,83	+ 4,9 %
14)	Tu.	chron.Ekzem nach Ruhr	1,26	+ 2,1 %
15)	Zie.	Neurodermitis	0,62	- 3,6 %

Tabelle 3: Ergebnisse der Bilirubinbelastung bei sieben Patienten mit selteneren allergischen Erkrankungen (Rheumatoid, Colitis, Migräne) sowie bei fünfzehn Patienten mit Hauterkrankungen verschiedenster Genese.

Resultat: a) allergische Erkrankungen
von 7 Fällen 1 noch sicher positiv
6 negativ

b) Hauterkrankungen
von 15 Fällen 3 stark positiv
3 noch sicher positiv
9 negativ.

Bilirubinbelastungen.

Diagnose	Gesamt-zahl	davon normal	pathologisch
Asthma bronch.	15	11	4 (3)
Urticaria	16	5	11
Rheumatoid	3	3	
Colitis	3	2	1
Migräne	1	1	1
Hautkrankheiten	15	9	6

Tabelle 4: Uebersicht über das Ergebnis der Bilirubinbelastungen.

Laevulosebelastungen.

Diagnose	Gesamt-zahl	norm.	path.	Davon Fälle v.gleichzeitig.Bilirubinbelastung	norm.	path.
Asthma bronch.	18	17	1	12 +)	8	4
Urticaria	11	6	5	9++)	2	9
Colitis	2	2		2	1	1(+)
Rheumatoide	2	2		2	2	
Migräne	1	1		1		1
Hautkrankh.	6	5	1 (Psor.)	5+++)	5	

+) Tabelle 1: Fälle Nr. 1,2,4,5,6,7,8,9,10,12,13,14.
++) Tabelle 2: Fälle Nr. 3,4,5,6,7,11,13,14,15,16.
+++) Tabelle 3: Fälle Nr. 2,5,6,10,14 (Hauterkrankungen).

Tabelle 5: Summarische Uebersicht über das Ergebnis der Laevulosebelastungen. Zum Vergleich sind die Zahlen der gleichzeitig mit der Bilirubinbelastung untersuchten Patienten hinzugefügt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S .

1) Funck, C.: Nutritive Allergie in der Pathogenese innerer Erkrankungen als Nährschaden Erwachsener. 2.Aufl., S.Karger, Berlin 1930.

2) Funck, C.: Med.Welt, 6.Jg. Nr.20, S.689-692, 1932.

3) Morawitz: Therap.d.Gegenwart,1932,73.Jg., H.4, S.147-147.

4) Magnus-Alsleben: Beitr.chem.Phys.Pathol.1905,6.

5) Cloetta: Arch.f.exper.Pathol.1906,Bd.54, S.196.

6) Börnstein: Zbl.f.Bacteriol. 1909, Bd.50.

7) Combes: Intestinale Autointoxikation und ihre Behandlung. Stuttgart 1909.

8) v.Noorden: Klinik der Darmkrankheiten, 1921.

9) Hiki Yoshniynki: zitiert nach Kaemmerer, Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. J.F.Bergmann, München 1926.

10) Schultz, W.H.: Journ.of pharmac.and exper.therap. 1910, Vol. 1, S.549;1910,Vol.2, S.221; 1912,Vol.3,S.299 ferner Hygienic Laboratory Bulletin 1912, Nr.80.

11) Dale, H.H.: Journ.of pharmac.and exper.therap. 1913, Vol.4, S.167.

12) Hajos: Wiener Kliwo 1924, Nr.24, S.596.

13) Walzer: Journ.of Immunol.1926,Bd.11,S.249.

14) Praussnitz und Küstner: Zbl.f.Bakteriol.Abt.I,Orig.1921, Bd.86, S.160.

15) Funck, C.: Fortschritte der Med.1927, H.7.

16) Storm van Leeuwen: Allergische Krankheiten,Bln.1926.

17) Lesné und Richet fils: Arch.d.Med. d'enfants, 16, S.81.

18) Bartle: Med.Journ.a.rec. 128,8.

19) Rackemann: Journ.americ.med.assoc.2,69 ferner Americ.Journ.of the Med.sciences 1922, Vol.87, S.598; Journ.of Immunol.S.med.Univ.of North Amer. 1920,3.

20) Schorer: Schweiz.med.Wschr.1925, Nr.16, S.340-346.

21) Farmer Loeb: Ver.f.inn.Med. Bln,1928,21.5.

22) Kaemmerer: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. J.F.Bergmann, München 1926, S.163.

23) Kauffmann: Neue Deutsche Klinik, Magenkatarrh. 1928/30.

24) György, Moro und Witebsky: Kliwo 1930, S.1012-1016, Kliwo 1931, S. 821-823.

25) Keller: Kliwo 1932, Nr.20, S.855.

26) Becher: Kliwo 1931, S.22-23.

27) Tönnis und Horster: Kliwo 1932, Nr.18, S.766-768.

28) Schittenhelm und Weichardt: D.m.W. 1911, S.867.

29) Reach: Biochem.Ztschr. 1909,Bd.16,S.357.

30) Widal: Compt.rend.soc.Biol. 1914 ferner Bull.soc.med.d.hop. 1914.

31) Uffenheimer und Awerbruch: Arch.f.Hyg. Bd.83.

32) Forssmann: Biochem.Ztschr.1920,Bd.110,H.1/4, S.133/163.

33) Falls: Journ.inf.Dis.1918, Bd.22, S.83.

34) Taniguchi: Autoreferat im Kongrzbl.f.inn. Med.1930, Bd.55, S.11.

35) Roth und Szauter: Kliwo 1932, Jg.11, Nr.11,S.456-459.

36) Rosenberg und Adelsberg: Ztschr.f.Immunitätsforschung 1922 D.m.W. 1923.

37) Marrassini: Ref.i.d.Ber.ü.d.ges.Physiol.1931, Bd.60, H.5/6, S.493.

38) Sato: Kongrzbl.f.inn.Med.1927,Bd.47,S.228.

39) Sato und Sakurada: Kongrzbl.f.inn.Med.1928, Bd.49, S.537.

40) Sato, ferner Sato und Suzuki: Kongrzbl.f.inn.Med.1929, Bd.53, S.103.

41) Pick: Wiener med.Wschr. 1912, S.345.

42) Benecke: Ztschr.f.Immunitätsforschung u. exper.Therap.1914, Bd.20,S.501/519.

43) Nolf: Arch.intern.Phys.1910, Bd.10, Nr.37.

44) Weil: Journ.of Immunol. 1917, Vol.2, S.525.

45) Weil u.Eggleston: Journ.of Immunol. 1917, Vol.2, S.571.

46) Hajos und Nemeth: Ztschr.f.exper.Med. 1925, H.5/6, S.513/517.

47) Choi, C.Y.: Ber.u.d.ges.Physiol. 1931, Bd.60, S.324.

48) Martin u.Croizat: Comp.rend.Soc.Biol. Paris T.96, S.317, 1927, T.97, S.95.

49) Manwaring, French und Brill: Journ.of immunol. 1923, Bd.8,Nr.3, S.211-215.

50) Alessio: Ref.im Kongrzbl.f.inn.Med. 1924, Bd.33, S.124.

51) Sunner: British med.journ. 1923, Se.965.

52) O'Neill, Manwaring und Bing Moy: Journ.of the Americ.med.Assoc. 1925, Bd.84, Nr.15,S.1102-1103.

53) Pick u.Hashimoto: Arch.f.exp.Pathol.und Pharm.1914, Bd.76, S.89-117. Ztschr.f.Immunitätsforschung und exp.Therap. 1914, Bd.21,S.237-248.

54) Fenyvessy und Freund: Biochem.Ztschr.1919, Bd.96,S.223.

55) Wigand: Arch.f.exp.Pathol.1928, Bd.132, H.1, S.28.

56) Habs: Arch.f.exp.Pathol.u.Pharm.Bd.160, S.535/542.

57) Manwaring und Crowe: Proc.Soc.exp.Med.1917, Bd.14, S.174.

58) Gerlach, z.Tl. mit Finkeldey u.Haase: Krankheitsforschung, 1926, Bd.4, S.29, - 1928, Bd.6, S.131,143,279.

59) Fischler: Physiol.und Pathol.d.Leber.2.Aufl. J.Springer,Berlin 1925.

60) Voegtlin und Bernheim: Journ.of pharm and exp.therap.1911, Nr.6.

61) Manwaring, W.H.: Ztschr.f.Immunitätsforschung 1910, Bd.8, S.1-23.

62) Solari: Compt.rend.Soc.Biol. Paris 1927, T.97, S.1039.

63) Manwaring,-Vaughan, -Hosepian,-Porter und Enright: Journ.of the Americ.med.Assoc.1925, Bd.82, Nr.19, S.1504-1505.

64) Manwaring,-Enright, -Porter und Bing Moy: Journ.of the Americ.med.Assoc. Bd.83, Nr.19, S.1494/95 Proc.of the soc.f.exp.biol.a.med. 1924, Bd.21, Nr.8.

65) Manwaring,-Hosepian, -O'Neill und Bing Moy: Journ.of the Americ.med.Assoc. Bd.83, Nr. 26, S.2092/93.

66) Bally: Journ.of Immunol. 1929, Bd.17, S. 223-244.

67) Sherwood-, Noble und Stoland: Journ.of Immunol.1931, Bd.20, S.101-115.

68) Fischler und Denecke: Ztschr.f.Immunitätsforschung und exp.Therap.1914, Bd.20.

69) Simonds: Journ.inf.Dis.1916, Bd.19, S.746
Journ.of exp.Med.1918,Bd.27,S.539.

70) Simonds und Brandes: Americ.Journ.physiol.1925, Bd.72, S.320; Bd.75, S.201.
Journ.of immunol. 1927, Bd.13,Nr.1, S.11.

71) Mauthner und Pick: M.m.W.1915, S.1141-1143, Biochem. Ztschr. Bd.127.

72) Hosoya u.Watanabe: Ztschr.f.Immunitätsforschung 1931 Bd.72, H.1/2, S.57-64.

73) Bartosch,- Feldberg und Nägel: Pflüger's Arch.1932, Bd.230, H.1, S.129/153.

74) Doerr: Weichardts Ergebn.d.Hygiene 1922.

75) Wells: Journ.of exp.Med.1908, Bd.10, S.457.

76) Balan: Beitr.z.pathol.Anat.1927, Bd.76, S.198.

77) Neubauer: Arch.f.exp.Pharm.und Pathol.1909, Bd.61, S.174.

78) Musante: Bioch.e terap.sperim.m.124,Bd.11, S.487.

79) Schittenhelm und Ehrhardt: Ztschr.f.d.ges.exp.Med.1925, Bd.45, S.75.

80) Jacoby: Arch.f.Verdauungskrankheiten 1928, Bd.43.

81) Widal,-Abrami und Brissand: Presse med. 1920, Bd.28, S.181.

82) Holzer und Schilling: Ztschr.f.klin.Med. 1922, Bd.93.

83) Widal: Compt.rend.Soc.1914, Bull.soc. med.d.hop. 1914.

84) Glaser: M.u.W. 1924, Nr.21, S.674.

85) v.Bergmann: Med.Welt 1931, Nr.49.
Verhdl.d.Gesellsch.f.Verdauungskrankheiten 1929.
Krkh.d.Leber u.Gallenwege i. Lehrb.d.inn.Med. J.Springer,Bln. 1931.

86) Eilbott: Ztschr.f.klin.Med.1927, Bd.106, H.5/6.

87) Stroebe: Ztschr.f.klin.Med.1932, Bd.120, H.1/2, S.95/111.

88) Ernst und Förster: Kliwo 1924, Nr.52.

89) Lutz: i.Hdbch.d.Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd.6, Berlin 1927.

90) Kreibisch: i.Hdbch.d.Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd.6, Berlin 1927.

91) Ellinger: Strahlentherapie 1932, Bd.44,H.1, S.1-82.

92) Kaemmerer: s.oben, S.191.

93) Coca: Hypersensitiveness, New-York 1920.

94) Zeissler: Journ.of Americ.med.Assoc. 1912, Bd.58.

95) Salomon: M.u.W. 1908.

96) Karrenberg: Derm.Ztschr.1932, Bd.63, S.169/73.

97) Storm van Leeuwen, -Bien und Varekamp: Pflüger's Arch.1924, Bd.205, H.1/2, S.164-170.

98) Kaemmerer: s.oben, S.151.

99) Soerr: Ergebn.d.inn.Med.u.Kinderhlk. 1904, Bd.1, 14.Kongr.d.deutsch.dermatol.Gesellschaft.

100) Schloss: Americ.journ.of dis.of childr. 1912, 3; 1920, 19, S.533.

101) O'Keef-Rackemann: Journ.of Americ.med.Assoc. 1929, Bd.92, S.883.

102) Peschkin: New-York med.journ.a rec.1923, Bd.117.

103) Blumenthal und Jaffé: D.m.W. 1932, Jg.58, Nr.7, S.246-247.

104) Urbach und Wiedmann: Arch.f.Dermatol. 1928, Bd.156, S.593.

105) Duke: Arch.of.intern.med.1923, Bd.32.

106) Walker: Boston med.a.surg.journ. 1918, Bd.179, S.288.

107) Holzer und Schilling: Kliwo, 1922, Nr.33, S.1654-1655.

L E B E N S L A U F .

Ich wurde als Sohn des praktischen Arztes Dr. Paul Samter am 3.März 1908 in Berlin geboren. Ich besuchte während des Krieges das Luisenstädtische Gymnasium, dann,von der Quarta ab bis zur Reifeprüfung (Ostern 1926), das Französische Gymnasium in Berlin. In den ersten zwei Semestern studierte ich an der Universität Freiburg i.Breisgau,in den beiden folgenden war ich in Berlin,nach der ärztlichen Vorprüfung (Ostern 1928) blieb ich zwei weitere Semester an der Berliner Universität, im dritten klinischen Semester studierte ich in Innsbruck,den Rest meiner Studienzeit (drei Semester) verbrachte ich in Berlin. Ich habe während der Ferien an verschiedenen Krankenhäusern und Instituten,einmal an einem französischen Militärkrankenhaus in Nordafrika, gearbeitet.Ich beendete die medizinische Staatsprüfung am 12.Juni 1931 und war anschliessend als Medizinalpraktikant in der 2. Medizinischen Klinik der Charité in Berlin tätig. Dort durfte ich auch,auf Anregung des Hern Privatdozenten Dr. Bernhard Kugelmann, die vorliegende Arbeit durchführen.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-